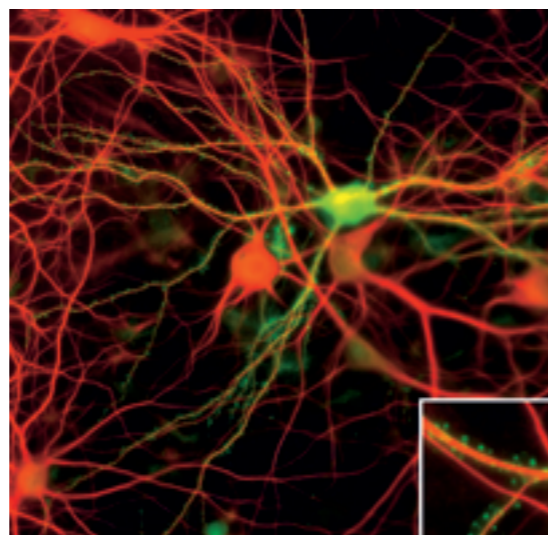


Kontaktstörung im **Nervennetz**

Manche Symptome bei Autismus und Schizophrenie sind ähnlich: Die Betroffenen zeigen ein gestörtes Sozialverhalten, ziehen sich zurück, neigen zu Stereotypen. Es verwundert daher nicht, dass sich die Teilnehmer auf dem zweiten Symposium der **GÖTTINGEN RESEARCH ASSOCIATION FOR SCHIZOPHRENIA** auch intensiv mit dem Thema Autismus auseinandergesetzt haben – in der Hoffnung, dass sich unter anderem aus dem ersten genetischen Tiermodell für Autismus auch Erkenntnisse für das andere Krankheitsbild ziehen lassen. Doch auch ohne Schizophrenie völlig zu verstehen, erproben Mediziner erfolgreich neue Arzneimittel: EPO etwa, das schon Radfahrern zu Höhenflügen verholfen hat.

Neurologin-1-Nervenzellen in Kultur (rot angefärbt). Eine der Nervenzellen wurde genetisch manipuliert, sodass sie eine grün fluoreszierende Neurologin-1-Variante bildet. Neurologin-1 ist in den sogenannten postsynaptischen Dornen zu finden (Teilvergrößerung rechts unten).



13 Jahre Arbeit hat es sein Team gekostet, sagt Nils Brose, Direktor am Göttinger Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin. 13 Jahre, in denen die Forscher wenigstens nicht fürchten mussten, von Konkurrenz überholt zu werden: „Die Kollegen haben das als viel zu mühsam erachtet.“ Brose meint die Erzeugung von Mäusen, die eine Anlage für eine Form des Autismus mit auf die Welt bringen: „Damit haben wir das erste genetische Tiermodell für Autismus geschaffen“, erklärte der Biochemiker jüngst beim zweiten internationalen Schizophrenie-Symposium der Göttingen Research Association for Schizophrenia.

Derlei Tiermodelle gelten als wichtige Voraussetzung, um Krankheiten besser zu verstehen. Dass sich eine Schizophrenie-Tagung intensiv dem Thema Autismus widmet, mag auf den ersten Blick verwundern. „Doch

mit den bisherigen Tiermodellen tapen wir bei der Schizophrenie im Dunkeln“, sagte Koorganisatorin Hannelore Ehrenreich, ebenfalls vom Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, „deshalb wollen wir ausloten, welche Anteile der Autismusforschung für die Schizophrenie interessant sind.“

Denn manche Symptome von Schizophrenie- und Autismus-Patienten ähneln sich. Beide zeigen ein gestörtes Sozialverhalten, ziehen sich zurück, neigen zu Stereotypen. „Über zwei Drittel der Autisten sind kognitiv schwer gestört“, sagt Ehrenreich. Mehr als 60 Jahre nachdem der US-Psychiater Leo Kanner die Störung entdeckte, rätseln die Wissenschaftler noch immer über eine Menge von Fragen. Klar ist: Autismus tritt in unterschiedlich schweren

Formen auf, weshalb Experten heute von „Störungen des autistischen Spektrums“ sprechen – und diese Störungen scheinen stark erblich zu sein. Studien mit eineiigen Zwillingen belegen: Wenn ein Zwilling erkrankt, beträgt das Risiko des anderen zu erkranken etwa 90 Prozent.

AUTISMUSMÄUSE SPIELEN NICHT GERN

„Wir glauben, dass viele Formen des Autismus durch Mutationen in nur wenigen Genen verursacht werden“, erklärte Nils Brose den Symposiumsteilnehmern. Seinen Autismus-Mäusen fehlen verschiedene Varianten der sogenannten Neurologin-Gene. Sie tragen die Baupläne für Proteine, die eine entscheidende Rolle spielen für



In dem Film „Rain Man“ aus dem Jahr 1988 spielt Dustin Hoffman den autistischen Raymond, der von seinem Bruder Charlie (Tom Cruise) aus einer Klinik auf eine lange Reise durch die USA mitgenommen wird.

Foto: CINETEXT BILDARCHIV

die funktionierende Kommunikation zwischen Nervenzellen. Die Neuronen stehen über die Synapsen miteinander in Kontakt. An diesen Kontaktstellen schütten sie Neurotransmitter, chemische Signalstoffe, aus, die über einen winzigen Spalt zur nächsten Nervenzelle wandern. Dort binden die Botenstoffe an Rezeptoren (Anker-moleküle) und erhöhen oder dämpfen so die Aktivität des empfangenden Neurons. Neurologine sind in den Empfängerneuronen aktiv und garantieren, dass stets genügend Rezeptoren an deren Oberfläche gelangen.

Als Broses Team in Mäusen die Gene für alle Neurologin-Varianten gleichzeitig ausschaltete, starben die Knock-out-Mäuse, wie die genetisch veränderten Tiere im Fachjargon heißen, sofort nach der Geburt. Offenkundig brach in diesem Fall die Kommunikation der Zellen im Zentralen Nervensystem komplett zusammen. Dann aber knipsten die Wissenschaftler nur einzelne Neurologin-Gene aus – mit entsprechend differenzierten Resultaten. Die Mäuse konnten mit den Defekten leben, normal hören, sehen, riechen und sich bewegen.

Der Optimismus scheint begründet: Schon 2003 hatte Broses französischer Kollege Thomas Bourgeron bei autistischen Kindern Mutationen in den menschlichen Neurologin-Genen 3 und 4 nachgewiesen.

Dennoch stieß Broses genetisch geprägte Betrachtungsweise des Autismus nicht bei allen Tagungsteilnehmern auf Zustimmung. Für Martha Herbert etwa greifen rein genetische Ansätze zu kurz. Die Kinderneurologin vom Massachusetts General Hospital in Boston berichtete von steigenden Fallzahlen, die das

Doch Mäuse mit Neurologin-4-Mutationen verhielten sich auffällig gestört: „Sie zeigten Merkmale, die an manche Autismus-Formen erinnern“, sagt Brose. So interessierten sie sich kaum, wie normalerweise üblich, für ihre Artgenossen. Zudem reagierten sie häufig ängstlich und waren wenig begeistert von Spielzeugen, die ihnen angeboten wurden – alles in allem deutliche Zeichen eines sozialen Rückzugs. „Eine ähnliche Form der Fehlfunktion, die wir im Gehirn von Autisten beobachten“, wie Brose feststellt.

WENN DIE KOMMUNIKATION HAKT

Ursache für diese Fehlfunktion sind demnach Synapsen, an denen die Kommunikation zwischen den Nervenzellen hakt. Insofern betrachtet der Göttinger Biochemiker zumindest manche Formen des Autismus als angeborene Synaptopathie und seine Mäuse als ersten Schritt zu neuen Diagnoseverfahren und Therapien.

amerikanische Center for Disease Control (CDC) ermittelt hat. Demnach erkranken heute zumindest in den USA doppelt so viele Kinder – nämlich eines von 166 – wie Mitte der 1990er-Jahre. Noch bezweifeln einige Experten den Trend; das CDC indes bestätigte seine Daten mehrfach. Auf einer genetischen Basis sollten deshalb gewisse Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, so Herbert.

Welche Faktoren in Frage kommen, bleibt unklar – wahrscheinlich sind es mehrere. So diskutieren US-Mediziner heftig über eine Studie der University of Texas. Dieser Untersuchung zufolge stieg die Zahl der Autismus-Erkrankungen in einer texanischen Region mit hoher Quecksilber-Belastung dramatisch. In bestimmten ländlichen Schulen kletterten die Fallzahlen um mehr als 60 Prozent. Ungeachtet dessen warnte Herbert vor Panikmache: Noch seien die Daten vorläufig und müssten in größeren Studien bestätigt werden. Ohnehin kämen viele andere Umweltfaktoren in Frage, sogar schon vor der Geburt im Mutterleib: Nahrungsmittel, Medikamente, Stresshormone und etliches mehr könnten dem Fötus schaden.

Eindeutig belegt sind indes Veränderungen in der Anatomie: Die Gehirne von vielen autistischen Kindern, so fanden verschiedene Forscherteams heraus, vergrößern sich in den ersten Lebensjahren überdurchschnittlich. „Diese Erkenntnis ist neu für die Medizin“, erklärte die Ärztin Martha Herbert. Sie fasste die Ergebnisse der verschiedenen Arbeiten in Göttingen zusammen. Tatsächlich scheinen die Kinder noch mit einem überdurchschnittlich kleinen Gehirn zur Welt zu kommen – was simple Messungen des Kopfumfanges zeigen. Zwischen dem ersten und zweiten Lebensmonat wachsen die Gehirne der Autisten dann rapide, und dann nochmals vom sechsten Lebensmonat bis zum zweiten Lebensjahr.

WENIGER NERVENZELLEN, MEHR KABEL

Bis zum fünften Lebensjahr lässt die Wachstumsgeschwindigkeit allmählich nach; doch zu diesem Zeitpunkt ist das autistische Gehirn bereits so groß wie das Denkgorgan eines gesunden 13-Jährigen. Dagegen scheint die Hirngröße eines Autisten in der Jugend nicht mehr zu-

zunehmen. „Es ist auffallend, dass sich das Gehirn erst nach der Geburt verändert“, betonte Herbert. Vor allem die Frontallappen der Großhirnrinde – sie sind unter anderem für unser Sozialverhalten zuständig – scheinen in der frühen Kindheit exzessiv zu wachsen. Die Nervenzellen selbst, anatomisch repräsentiert in der sogenannten grauen Masse, sind dagegen kleiner als üblich. Das Wachstum beschränkt sich vielmehr auf die weiße Masse. Diese besteht aus den Axonen, jenen die Erregung weiterleitenden Kabeln, die die Nervenzellen verschiedener Hirnregionen miteinander verbinden. Martha Herbert konnte nachweisen, dass besonders die weiße Masse in der rechten Hirnhälfte zunimmt. Lokale Hirnareale scheinen übermäßig, weiter entfernter nur spärlich verbunden, genauso die beiden Hirnhälften untereinander. „Die Verschaltung verschiedener Hirnareale funktioniert nicht richtig“, sagte Herbert auf dem Symposium.

Was die Veränderungen bedeuten, weiß bislang niemand. Vor allem: Sind die Vernetzungsprobleme Folge des Autismus – oder seine Ursache? Womöglich hat das abnorme Hirn-

wachstum sogar etwas mit dem Immunsystem zu tun. US-Forscher fanden Hinweise, dass autistische Gehirne chronisch entzündet sind, und zwar lebenslang. Darauf deutet eine erhöhte Menge bestimmter Abwehrzellen des Gehirns.

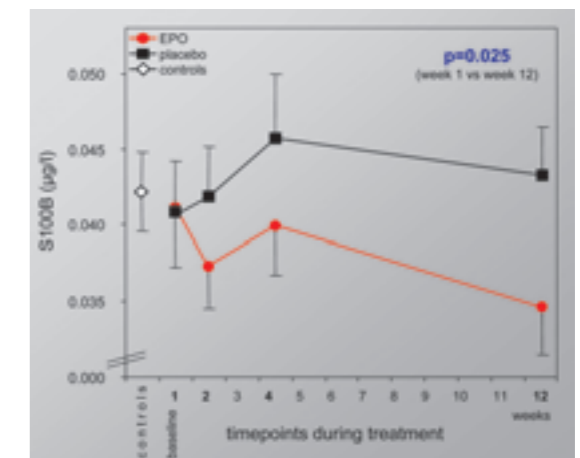
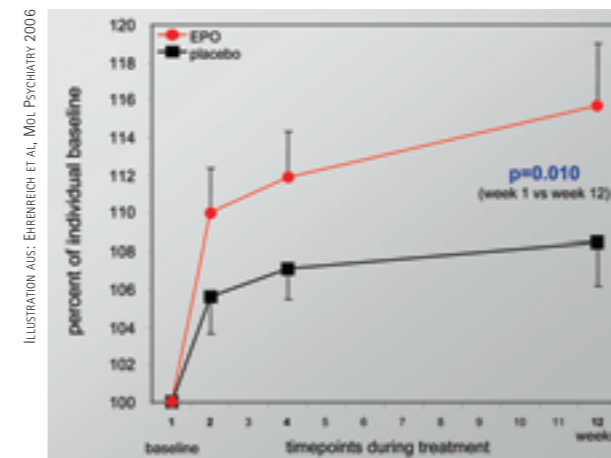
Während derlei Erkenntnisse noch keine therapeutischen Fortschritte bringen, stellte Hannelore Ehrenreich eine neue Behandlungsstudie mit Schizophrenie-Patienten vor. Etwa 800000 Bundesbürger erkranken mindestens einmal im Leben an einer Schizophrenie, erstmals meist zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr. Männer und Frauen trifft es gleicher-

den Gefühlsleben und der nachlassenden Erlebnisfähigkeit, der anhaltenden Veränderung der Persönlichkeit, dem Mangel an Initiative, sozialem Rückzug und verminderter sozialer Leistungsfähigkeit.

„Erythropoietin“, betonte Ehrenreich, „kann als erstes Medikament überhaupt die kognitiven Leistungen verbessern.“ Der kurz EPO genannte Stoff ist ein berüchtigtes Dopingmittel im Sport – obwohl ihn der Körper auch selbst herstellt. Die Nieren produzieren das Hormon, das Knochenmarkszellen anregt, rote Blutkörperchen zu bilden. Überdies wirkt die Substanz neuroprotektiv. Das heißt,

und vielen Messungen über Jahre hinweg feststellen lässt. Nach anfänglichen Zweifeln gelten diese Daten inzwischen als gesichert.

Ermuntern von den Tierversuchen und der Erkenntnis, dass EPO die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, startete Ehrenreichs Team zusammen mit mehreren deutschen Kliniken eine Therapiestudie. Daran nahmen chronisch kranke Schizophrenie-Patienten im Alter von 25 bis 55 Jahren teil, die Antipsychotika als Basismedikamente einnahmen und sich vom Krankheitsverlauf und den psychopathologischen Merkmalen her ähnelten. Sie wurden in zwei Grup-



EPO führt bei Patienten mit chronischer Schizophrenie im Vergleich zur Placebo-Behandlung zu deutlich verbesserten kognitiven Leistungen (links). Die Konzentration des Kalzium bindenden Proteins S100B im Blutserum sinkt bei EPO-Behandlung (rechts). S100B fördert konzentrationsabhängig neurodegenerative oder -regenerative Mechanismen, insbesondere die Ausbildung von Dendriten und Synapsen.

maßen; die meisten können trotz der Erkrankung zumindest zeitweise arbeiten. Die Patienten glauben etwa, ihre Gedanken und Gefühle seien von außen beherrscht: Sie hören Stimmen, die ihre Handlungen kommentieren oder Befehle geben; sie vertreten krampfhaft unrealistische Überzeugungen, etwa das Wetter kontrollieren zu können; ihre Gedanken reißen ab.

All diese Störungen bezeichnen Ärzte als positive Symptome, die sie mit Antipsychotika behandeln können – im Gegensatz zu den negativen Symptomen und kognitiven Veränderungen, die bei zwei Drittel aller Patienten auftreten: dem verarmen-

sie hemmt das Absterben von Nervenzellen und fördert die Plastizität von Neuronen, sprich: die Bildung von Axonen, die Kontakt mit anderen Nervenzellen suchen.

EPO SCHÜTZT DAS GEDÄCHTNIS

In Tierexperimenten hat EPO komplett verhindert, dass Hirngewebe nach einer Verletzung der grauen Substanz verloren geht. Tatsächlich verschwindet die graue Masse auch bei Schizophrenie-Patienten über Jahre hinweg – doch so subtil, dass sich der Schwund nur mit hochauflösenden bildgebenden Verfahren

eingeteilt: Die Probanden einer Gruppe erhielten drei Monate lang einmal wöchentlich eine hohe Dosis EPO, die anderen ein Placebo.

Zwei Jahre lang beobachteten Ehrenreich und ihre Mitarbeiter insgesamt 39 Patienten. „Die behandelten Patienten“, erklärte Ehrenreich, „zeigten deutlich verbesserte kognitive Leistungen – beispielsweise was Aufmerksamkeit und Gedächtnis betrifft, aber auch bei den Exekutivfunktionen, mit denen Menschen Handlungsabläufe vorausschauend planen und strukturieren.“

Nebenwirkungen haben die Mediziner bislang nicht festgestellt. „EPO

kann das Gehirn in gewissem Umfang regenerieren“, sagte die Göttinger Max-Planck-Forscherin. Nicht schlecht allerdings staunte ihr Team über den unerwartet großen Placebo-Effekt in der Kontrollgruppe. Die Gründe dafür sind evident. Schizophrenie-Patienten leben oft isoliert, fern der Gesellschaft. „Bei einer Studie“, so Hannelore Ehrenreich, „sind sie plötzlich wichtig, sie fühlen sich wahrgenommen.“ Allein das könne ihr Leben verändern – und mithin ihre kognitiven Funktionen. In zwei Nachfolgestudien wollen die Wissenschaftler nicht nur die Wirkung einer stärkeren und längeren EPO-Gabe

physiologie Peter Jonas von der Universität Freiburg in Göttingen betonte. Offenbar kontrollieren Interneurone im schizophrenen Gehirn die anderen Nervenzellen nicht ordnungsgemäß. In Phasen schizophrener Schübe sind diese aktiv, obwohl sie eigentlich ruhen müssten. Nach diesem Modell liegt der Schizophrenie eine temporäre Übererregung zugrunde.

GABA ALLEIN HILFT NICHT

Allerdings scheinen althergebrachte Prinzipien der Medikamentenentwicklung und -wirkung im GABA-System der Interneuronen nicht zu

Klaus-Armin Nave, ebenfalls vom Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, hat bei Mäusen das Neuregulin-1-Gen in bestimmten Nervenzellen zu bestimmten Zeitpunkten ausgeschaltet. Dieses Gen zählt zu jenen schätzungsweise 50 Genen, in denen ein Fehler für Schizophrenie anfällig macht. Neuregulin-1 stellt unter anderem sicher, dass die Fortsätze der Nervenzellen ihre wichtige Hüllschicht bekommen. Doch zu Naves Überraschung zeigten die Knock-out-Mäuse keine schizophrenen Symptome. Ein Fehlschlag?

Keineswegs, wie einige Teilnehmer der Göttinger Tagung fanden. Denn



Am Vorabend des Symposiums gab es eine Veranstaltung über „Schizophrenie und Kunst“ mit Klaus-Armin Nave, Rosa Reichenbach, Hannelore Ehrenreich, Eduard Beaucamp und Thomas Röske (von links). Die Panel-Diskussion am Tag darauf widmete sich dem Thema „Schizophrenie – Verlust an Inhibition?“ (rechts).



FOTOS: MPI FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ausloten, sondern auch den Placebo-Effekt genauer beleuchten.

Die positiven, auf Antipsychotika ansprechenden Symptome der Patienten indes linderte EPO nicht. Hier erhoffen sich die Experten therapeutische Fortschritte, wenn sie die Ursachen der Schizophrenie besser verstehen. Seit Längerem ist etwa bekannt, dass jene Netzwerke des Gehirns gestört sind, die unter anderem der Botenstoff Gamma-Aminobuttersäure (kurz: GABA) reguliert. Nervenzellen, genauer gesagt Interneurone in der Region des Hippocampus, die GABA ausschütten, dämpfen die Erregung anderer Nervenzellen, wie der Neuro-

gelten. Indem Forscher nämlich das Signalsystem des Botenstoffs aktivierten, konnten sie die Schizophrenie-Symptome nicht lindern. Deshalb suchen die Mediziner nach bestimmten Subtypen von GABA-Rezeptoren, die eine Wirkung versprechen. Vielleicht, gab Hannelore Ehrenreich zu bedenken, sollte man das ganze GABA-System eher modulieren – etwa mit Wachstumsfaktoren oder anderen Substanzen, die die Empfindlichkeit des gesamten Systems erhöhen und es auf diesem Weg normalisieren. „Doch da stehen wir noch ganz am Anfang“, sagte Ehrenreich. Und hier nun kommen wieder die Tiermodelle ins Spiel.

die Nager mit einer genetischen Veranlagung für eine Schizophrenie, aber einer scheinbar normalen Hirnkonfiguration, lassen sich jetzt mit bestimmten Umweltfaktoren konfrontieren, die für die Entwicklung der Krankheit wichtig sein könnten. Denn nur 50 Prozent des Erkrankungsrisikos ist genetisch bedingt. Die restlichen 50 Prozent müssen mit der Lebensgeschichte der Patienten zu tun haben – Stress, Drogenmissbrauch, Psychotraumata. „Mit kombinierten Tiermodellen wie diesen“, kommentierte Hannelore Ehrenreich, „kommen wir näher an die Wurzeln der Schizophrenie heran.“ KLAUS WILHELM